

## 抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2025 年度版診療ガイドライン改定要旨

### 1.2025 年度版診療ガイドライン改定方針

1) 2025 年版診療ガイドラインは、GRADE アプローチが推奨する GRADE-ADOLPMENT に従って作成された。作成に当たっては、既存のガイドラインで最も優れていると思われるスコットランドの 2022 年版診療ガイドライン( Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs) を一部の例外を除き全面的に採用することに決定した。従って、スコットランド CPG に記載されている CQ や推奨はそのまま利用した。

2)スコットランド CPG における推奨の根拠はスコットランド CPG の原文参照するように文頭に案内し、個々の項目では解説しない。ただし、下記に記載した如く、スコットランド CPG の一部を本邦の現状に合わせ改変した箇所についてはその根拠を説明する。

#### 3)単純抜歯以外の観血処置への対応（難抜歯、埋伏抜歯）

スコットランド CPG では全ての歯科治療のうち、出血する歯科治療を低出血リスクと高出血リスクの処置に分類している。DOAC とワルファリン・ビタミン K 拮抗薬服用では両者を分けて推奨や補足が記載されている。注射用抗凝固と抗血小板薬療法については分けての記載がない。

本ガイドラインでは抜歯のみに適応されるものとし、抜歯は全ての抜歯を対象とすること、スコットランド CPG に準じ、低出血リスク抜歯を普通抜歯、高出血リスク抜歯を難抜歯、埋伏抜歯とした。この内容も 2025 ガイドラインの文頭で説明する。

### 2.一部の例外について

1)スコットランド CPG の一部を本邦の現状に合わせ改変する。

1)DOAC 服用患者における推奨（服用のスキップなど）

2)ワルファリンおよび他のビタミン K 拮抗薬服用患者における推奨（PT-INR 値）

3)注射用抗凝固薬使用患者における推奨（本邦で使用されていない薬剤の除外）

2)スコットランド CPG に記載のない項目について追加 CQ を設定する

スコットランド CPG に推奨のない止血法について新たに SR を行い推奨するととした。また、PT-INR の抜歯時の目安（値）についても本邦の現状を勘案し新たな SR を検討したが、1)に記載した如く、スコットランド CPG を一部改変することで対応することとした。

## 1.直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）を服用している患者への対応

DOAC は当初、新規経口抗凝固薬（novel oral anticoagulant：NOAC）、あるいは非ビタミン K 拮抗経口抗凝固薬（non-vitamin K oral anticoagulant：NOAC）と呼ばれていたが、トロンビン（活性型第 II 因子）、あるいは活性型第 X 因子（Xa）を直接阻害するという作用機序の面から、DOAC という名称が推奨され、最近では DOAC が一般的となっている。DOAC は標的因子の違いからトロンビン阻害薬と Xa 阻害薬の 2 種類に分類され、トロンビン阻害薬としてはダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（以下；ダビガトラン）、Xa 阻害薬としてリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンがある。トロンビン直接阻害薬ではフィブリノゲンからフィブリンの生成が抑制されるので二次血栓の発生が抑えられる。Xa 直接阻害薬ではプロトロンビンからトロンビンの生成が阻害され、最終的にはフィブリンの生成が阻害されることで二次血栓の発生を抑制する。

尚、作用機序から考えると DOAC はインヒビター型であり、ワルファリンは凝固因子減量型といえる。（図 1）

凝固療法の中心はワルファリンであったが、DOAC が発売され、急速に使用患者数が増加している。DOAC はワルファリンの作用機序とは異なり、血液凝固因子を直接阻害することで血栓の発生を抑制する。DOAC はその阻害する凝固因子の違いからトロンビンを選択的に直接阻害するトロンビン阻害薬と活性型血液凝固第 Xa 因子を選択的に阻害する Xa 因子阻害薬 2 種類に分類されている。ワルファリンはビタミン K を多く含む食材の摂取により、効果が減弱することなどからコントロールが難しいといった欠点があったが、DOAC では食事による影響を受けにくく、また、薬物相互作用の報告も少ないが、P-糖蛋白との競合や CYP3A4 代謝には注意が必要となる。また、DOAC も抗血小板薬、あるいは血栓溶解薬との併用で出血リスクが大きくなり、NSAIDs との併用でも同様のことがいえる。

ダビガトランは吸収過程で消化管から P-糖蛋白を介して排泄される。そのため、P-糖蛋白誘導剤もしくは阻害剤で血中濃度の変動することが指摘されている。P-糖蛋白阻害薬のイトラコナゾールはダビガトランと併用禁忌であり、また、P-糖蛋白阻害薬であるベラパミル塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物などと併用した場合、抗凝固活性が増強する可能性がある。リバーロキサバン、アピキサバンおよびエドキサバンも CYP3A4 により代謝され、また P-糖蛋白基質であるリバーロキサバンでは HIV プロテアーゼ阻害薬、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール等）、コビシスタット含有製（エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット、ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）にくわえ、新型コロナウイルス治療薬であるエンシトレルビル フマル酸が併用禁忌となっている。併用注意となっているのは、マクロライド系抗菌薬（クラリ

スロマイシン等)などで、逆に CYP3A4 誘導作用のあるリファンピシンやフェニトインなどとの併用ではリバーロキサバンの血中濃度が低下するとされている。アピキサバンでは、HIV プロテアーゼ阻害薬、アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬などが併用注意となっている。また、CYP3A4 誘導作用のあるリファンピシンやフェニトインなどとの併用ではリバーロキサバンと同様にアピキサバンの血中濃度が低下する。エドキサバンでは抗不整脈薬 (ベラパミル塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物)、HIV プロテアーゼ阻害薬、アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬などが併用注意となっている。

Mauprivez ら<sup>1)</sup>、Yagyuu ら<sup>2)</sup>、Yoshikawa ら<sup>3)</sup> は DOAC の継続下での抜歯 (\*注釈: 以下に述べる研究結果はほとんどが普通抜歯に関する研究である) とワルファリンの継続下での抜歯を比較し、差はなかったとしている。しかし、Miclotte ら<sup>4)</sup> は、DOAC の継続下での抜歯と抗血栓薬を内服していない年齢や抜歯内容をあわせたグループとの比較を行い、術中の出血と術翌日の後出血に差はみられなかったが、術 7 日目の後出血は DOAC 継続下で抜歯した患者に多かったとしている。また、Douketis ら<sup>5)</sup> は the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial に参加した手術症例 (消化管内視鏡、眼科手術等で、歯科治療が 13~14% 含まれている) のデータを分析した結果、休薬の有無に関わらず、DOAC とワルファリンで、梗塞および塞栓症、重篤な出血、それ以外の臨床上問題となる出血に差がなかったとしている。これらの結果より、DOAC 継続下での抜歯後出血のリスクは、ワルファリン継続下でのリスクと同等と考えられる。

DOAC を継続することに関連する出血リスクは小さいが確実にみとめられる。DOAC を継続することで血栓・塞栓イベントの発生リスクを抑制する効果については不明であるが、血栓予防のための治療薬である点を改めて考慮する必要があると考えられる。このため、血栓・塞栓イベントに関連するトラブルや合併症の方が、リスクがあると判断するのが妥当であると考えられることから、おそらく DOAC を継続した方がメリットが大きいと判断できる。

Yoshikawa ら<sup>3)</sup> は、DOAC 継続下の抜歯で、DOAC 内服 6~7 時間以上経過した後に抜歯を行った結果、後出血の頻度は 3.1% と低く抑えられたと報告している。この理由として、薬剤の血中濃度の減衰と関連して薬剤の抗血栓効果が経時的に低下することを示し、DOAC 内服患者では内服後 6 時間以上経過した後の抜歯を推奨している。

直接経口抗凝固薬 (DOAC) では、ワルファリンに用いられる PT-INR 検査のような凝固レベルを評価する臨床検査は存在しないが、比較的出血リスクを予測しやすいため、ワルファリンと比較して凝固レベルをモニタリングする重要性は低い<sup>6,7)</sup>。さらに DOAC は、ワルファリンと比較して半減期が短く、作用発現が早いという薬物動態学的特性を有していることから、抗凝固活性を比較的速やかにコントロールすることが可能である<sup>8~11)</sup>。また、ダビガトランにはイダルシズマブという中和薬、アピキサバン、リバーロキサバン、

エドキサバンにはアンデキサネットアルファという拮抗薬がある。

アピキサバンとダビガトランは1日2回、リバーロキサバンとエドキサバンは朝または夜に1日1回の服用で、腎機能、年齢、体重などにより、各薬剤でそれぞれ原料基準が設けられている。一方、急性深部静脈血栓症または肺塞栓症の患者は、治療開始後1～3週間は標準量より高用量のDOACを服用していることがあり、注意を要する。

## 推奨

### 出血性合併症リスクが低い抜歯が必要な場合

DOACを中断することなく抜歯することを弱く推奨する。(GRADE 2D：弱い推奨／エビデンスの確実性“非常に低”)

### 出血性合併症リスクがより高い抜歯が必要な場合

アピキサバンあるいはダビガトラン(1日2回)の場合は、歯科治療当日の朝の服用を中止できるか、処方医に相談する。リバーロキサバンあるいはエドキサバン(1日1回)を朝服用している場合は、治療時間にあわせて服用スケジュールを変更できるか、処方医に相談する。通常、1日1回リバーロキサバンやエドキサバンを夕方に服用している場合は、服薬スケジュールを変更する必要はない。これらを弱く推奨する。(GRADE 2D：弱い推奨／エビデンスの確実性“非常に低”)

## 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

2022年版スコットランド診療ガイドライン(スコットランドCPG)<sup>12)</sup>では、薬剤ごとに中止・延期の記載があるが、本邦では、歯科医師のみの判断で薬剤の中止や変更をすることは問題があり、処方医と相談することになるので現状にあわせた文章に変更した。また、中止・変更できない場合は、委員会としては、以下の方法が望ましいと考える。

- ・アピキサバンあるいはダビガトラン(1日2回)の場合は、朝の服用後可能な限り時間を空け抜歯をする。ただし、夕方の服用4時間前までには確実な止血が達成できるようにする。
- ・リバーロキサバンあるいはエドキサバン(1日1回)を朝に服用している場合は、服用後可能な限り時間を空け(午後)抜歯をする(午後の抜歯のため、夜間までに時間が短いことにも注意する)。

本邦の循環器学会の診療ガイドライン<sup>13)</sup>では「抜歯は極めて出血リスクの少ない処置」に分類され、それに基づいた対応法が書かれている。この「抜歯は極めて出血リスクの少ない処置」は元論文を確認すると、スコットランドのCPGにおける「出血リスクの低い歯科治療(抜歯)」に該当すると思われる。そのため、スコットランドのCPGの「出血リ

スクの高い歯科治療（抜歯）」の推奨は、本邦の循環器学会の診療ガイドラインの記述と矛盾せず、補完するものであると考える。

出血性合併症リスクが低い抜歯においても、出血リスクを有しているなどの理由で後出血が心配される場合には「出血性合併症リスクがより高い抜歯が必要な場合」に準じて処方医と相談することが望ましいと考える。

#### 補足

##### 出血性合併症リスクが低い抜歯

- ・出血性合併症が発生した場合を考慮して、日中の早い時間帯に治療を計画する。
- ・初回治療範囲を限定する（例えば、1本の抜歯にとどめ、出血リスクを評価してから次の処置内容を決定するなど）。
- ・局所止血法（縫合や止血剤の使用）を行う。

##### 出血性合併症リスクがより高い抜歯<sup>注意1)</sup>

- ・出血性合併症が発生した場合を考慮して、日中の早い時間帯に治療を計画する。
- ・初回治療範囲を限定する（例えば、1本の抜歯にとどめ、出血リスクを評価してから次の処置内容を決定するなど）。
- ・局所止血法（縫合や止血剤の使用）を行う。
- ・DOACを再開するタイミングを患者に指導する。
  - ① リバーロキサバンあるいはエドキサバン（1日1回）を朝に服用している場合、止血が達成された4時間後に服用することができる。次の服用は翌朝に通常通り行う。リバーロキサバンあるいはエドキサバン（1日1回）を夕方に服用している場合、止血後4時間以内でなければ、治療当日の通常通りの時間に服用する。
  - ② アピキサバンあるいはダビガトラン（1日2回）の場合、朝の服用ができなかった患者は、止血が達成された後4時間以内でなければ、夜のDOACの服用を通常の間に行うことができる。
- ・必要な場合を除き、出血を予防するためにDOACの服用を中止しないように指導する。

#### 参考文献

- 1)Mauprivez C, Khonsari RH, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016;122:e146-e155.
- 2)Yagyuu T, Kawakami M, et al. Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2017;7:e015952.
- 3)Yoshikawa H, Yoshida M, et al. Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral

anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 48: 1102-1108.

4)Favaloro EJ, Lippi G. The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing. *Biochemia Medica (Zagreb).* 2012; 22: 329-341.

5)Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clinical Pharmacokinetics.* 2013; 52: 69-82.

6)Bayer plc. Summary of Product Characteristics: Xarelto 10 mg film-coated tablets. 2021; [www.medicines.org.uk/emc/product/6402/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6402/smpc). Accessed 13 October 2021.

7)Bristol-Myers Squibb-Pfizer. Summary of Product Characteristics: Eliquis 5 mg film-coated tablets. 2021; [www.medicines.org.uk/emc/product/2878/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/2878/smpc). Accessed 13 October 2021.

8)Daiichi Sankyo UK Limited. Summary of Product Characteristics: Lixiana 60 mg film-coated tablets. 2021; [www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc). Accessed 13 October 2021.

9)Boehringer Ingelheim Limited. Summary of Product Characteristics: Pradaxa 110 mg hard capsules. 2020; [www.medicines.org.uk/emc/product/6229/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6229/smpc). Accessed 13 October 2021.

10)Miclote I, Vanhaverbeke M, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clin Oral Investig.* 2017; 21: 2183-2188.

11)Douketis JD, Murphy SA, et al. Peri-operative adverse outcomes in patients with AtrialFibrillation taking Warfarin or Edoxaban: analysis of the ENGAGE AF-TIMI48 Trial. *Thromb Haemost.* 2018; 118: 1001-1008.

12)The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs, Dental Clinical Guidance (2nd Edition). Published March 2022.

(<https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets>)

13) 2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法.

([https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020\\_Kimura\\_Nakamura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf)) , 2020

## 2.注射用抗凝固薬（低分子ヘパリン）を服用している患者への対応

ヘパリンは代表的な注射用抗凝固薬であり、分子量約 3,000～30,000 Da の未分画ヘパリンと、平均分子量が約 4,000～5,000 Da の低分子ヘパリン（low molecular weight heparin：LMWH）が含まれる。未分画ヘパリンは、アンチトロンビン（antithrombin：AT）と結合することにより、特にトロンビンと活性型第 X 因子（Xa）に対する阻害作用を促進し抗凝固活性を発現する。静脈内点滴注射、静脈内間歇注射、皮下注射で投与され、治療用量のモニタリングは活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を用いて行われる。未分画ヘパリンの重大な副作用として、頻度は少ないながらもヘパリン起因性血小板減少症（heparin induced thrombocytopenia; HIT）が問題となるため、投与中は血小板数のモニタリングが重要である。未分画ヘパリンの半減期は 30～60 分であり、短時間で効果発現および消失がみられることから、周術期に使用される場合は、術前 4～6 時間前に投与を中止して手術を施行し、止血確認後投与を再開する。未分画ヘパリンの適応は幅広く、①播種性血管内凝固症候群（DIC）の治療、②血液透析や人工心肺などの対外循環装置使用時、血管カテーテル挿入時、輸血および血液検査の際の血液凝固の防止、③血栓塞栓症（心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症など）の治療および予防が挙げられる。

LMWH は、未分画ヘパリンと同様に AT を介して抗凝固作用を発揮するが、未分画ヘパリンに比ベトロンビンよりも Xa を強く阻害し（抗 Xa/トロンビン活性比=2～5：1）、相対的にトロンビンへの作用が少ないため出血性合併症を起こしにくい。半減期は 2～4 時間と比較的長く、投与量に比例した抗血栓作用が期待できるため、全血凝固時間や APTT 等の凝固モニタリングの必要がない。さらに、HIT の発症率は未分画ヘパリンの 1/10 以下とされている。以上の特徴を有することから、欧米において LMWH は血栓塞栓症の標準治療として使用され、高用量による治療的投与、低用量による予防的投与が広く行われている。

本邦で使用可能な LMWH として、ダルテパリン（フラグミン®）、パルナパリン（ローヘパ®）、エノキサパリン（クレキサラン®）が挙げられる。そのうち、ダルテパリンは血液体外循環時の灌流血液の凝固防止と DIC、パルナパリンは血液体外循環時の灌流血液の凝固防止に適応がある。また、エノキサパリンは、①下肢整形外科手術（股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術）施行患者における静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）の発症抑制、②VTE 発症リスクが高い腹部手術施行患者における VTE の発症抑制に適応とする。国内において、LMWH の VTE 治療に対する適応はなく、エノキサパリンのみが VTE 予防として 1 回 2,000IU を 1 日 2 回、12 時間毎に皮下注射に

て投与される。

## 推奨

LMWH の予防的投与患者に対して、薬剤を継続下で抜歯を行うことを弱く推奨する。  
(GRADE 2D：弱い推奨／エビデンスの確実性：非常に低い)

## 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

2022 年版スコットランド診療ガイドライン(スコットランド CPG)1)では、LMWH の予防的投与患者に対して、薬剤を継続下で抜歯を行うことを弱く推奨している(弱く推奨する;確実性の非常に低いエビデンス)。このガイドラインでは、LMWH を含む注射用抗凝固薬の投与を受ける患者の抜歯に際する出血性合併症のリスクに関して検討した研究はほとんどないとしている。しかし、一般的に LMWH の欧米における治療的高用量投与による出血性合併症のリスクは、PT-INR が至適治療域にコントロールされているワルファリン投与や DOAC の投与と同等と考えられている。また、間接的なエビデンスによると、静脈血栓塞栓症の長期治療を受けている患者において、LMWH 高用量投与群とビタミン K 拮抗薬投与群を比較した結果、出血性合併症のリスクに有意差はなかったと報告されている 2, 3)。さらに LMWH 使用患者の出血リスクは用量依存性である 4)ため、予防的低用量が投与されている患者の出血リスクは、高用量投与患者やビタミン K 拮抗薬投与患者よりも低いと考えられることが根拠に挙げられている。しかし、この推奨は、出血リスクが最も低い予防的低用量投与の患者にのみ適用され、抜歯における LMWH 使用患者の出血リスクが不確実であるため、弱い推奨となっている。治療的高用量の患者の場合では、処方医または専門家との相談により、薬物療法と病状が出血リスクに及ぼす影響を評価し、適切な抜歯管理を確立する必要があるとしている。

一方、本邦において VTE の発症抑制に対して適応を持つ LMWH はエノキサパリンのみであり、整形外科手術(股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術)、VTE 発症リスクの高い腹部手術施行患者における VTE の発症予防が適応となる。国内での標準用量としては、欧米における低用量が使用され VTE 治療の適応はないため高用量投与が行われることはない。そのため本ガイドラインでは治療的高用量投与に関する評価を行わないこととした。

## 補足

LMWH 投与患者に対して、抜歯を行う際の注意事項

- ・抜歯に際して患者の LMWH 処方医へ相談し、LMWH 投薬や投薬対象となる病態が出血リスクに与える影響を評価し、適切な医療管理のもとで抜歯を行うことがより望ましい。
- ・出血リスクを評価するために、初回の抜歯数を限定的とすることを検討する。(1 歯のみ

の抜去など)

- ・術後の出血性合併症のリスクが高い抜歯<sup>注意 1)</sup>については、複数箇所の治療であれば数度に分けて、侵襲度の低い処置から実施することを検討する。
- ・縫合とパッキングを含む局所止血法を用いて十分な止血を行う。

LMWH は、整形外科待機手術後や腹部手術後に比較的短期間投薬されるため、延期が可能な抜歯は投薬期間終了後に行うべきである。LMWH は、DOAC と同様に作用発現時間、半減期ともに短いため、大手術に際しては LMWH を 24 時間前に中断することが提案されている 5)。したがって、24 時間以上前に LMWH の投与を終了した患者については、通常通り抜歯を行うことができると考えるのが妥当である。同様に、腎臓透析でヘパリンや LMWH が投与されている患者に対しても、可能であれば抜歯を翌日まで延期するべきである。

#### 引用文献

1)The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs, Dental Clinical Guidance (2nd Edition). Published March 2022.

(<https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets>)

2)Andras A, Sala Tenna A, Stewart M. Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;7:CD002001.

3)Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;6:CD006650.

4)Pfizer Limited. Summary of Product Characteristics: Fragmin® 5000 IU. 2020; [www.medicines.org.uk/emc/product/4247/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/4247/smpc). Accessed 13 October 2021.

5)Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S.

### 3.ワルファリン・ビタミン K 拮抗薬を服用している患者への対応

ワルファリンは心房細動患者において脳卒中のリスクを約 70%減少させることが知られている (1,2)。しかし、以前は抜歯の際には後出血の懸念があることから、ワルファリン投与を数日間中断し、血液凝固能を回復させてから抜歯を行うのが慣例であった。しかし、ワルファリンを抜歯時に中断した場合、重篤な血栓・塞栓症が発症するリスクが報告され、ワルファリンを中断することにより、抜歯後出血よりも重篤な血栓・塞栓症が発症し得ることから、リスクを考慮するとワルファリンを継続投与のまま抜歯を行うのが望ましいと考えられるようになった。一方、抜歯の際にビタミン K 拮抗型抗凝固薬 (VKAs) を継続することに関連する抜歯出血のリスクは低いと考えられ、可能性はある。しかし、抜歯後出血が発生しても、通常の局所止血で対応可能であり、血栓・塞栓イベントに関連する重篤なトラブルや合併症の方がリスクが高いと判断するのが妥当であると考えられることから、VKAs を継続した方がメリットは大きいと考えられる。また、ワルファリンの休薬の期間により、血栓・塞栓イベントのリスクが異なると考えられるが、これに関するデータは現在のところない。

ワルファリンでは DOAC と異なり、抗凝固能を測定することが容易であり、活性状況をモニターとする PT-INR を抜歯時には確認する必要がある。しかし、ワルファリンでは食事など様々な要因により容易に抗凝固能が変化するため、可能な限り抜歯直前に測定することが望ましいと思われる。

#### 推奨

ワルファリンあるいは他の VKAs 服用患者に対する抜歯は、PT-INR3 以下であればこれら薬剤の休薬なしに行うことを強く推奨する。(GRADE 1C: 強い推奨/エビデンスの確実性: 低)

注意: PT-INR が 3.0 以下であれば後出血しないというわけではない。従って患者や歯科医療機関の状況によっては二次歯科医療機関へ紹介することを提案する。

#### 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

2022 年版スコットランド診療ガイドライン(スコットランド CPG)3) では、ワルファリンまたは別のビタミン K 拮抗薬を服用している患者で、PT-INR が 4 未満の場合は、抗凝固薬を中断せずに抜歯をすることを推奨している(強く推奨する; 確実性の低いエビデンス)。

このガイドラインには、いくつかのシステマティックレビュー（SR）から得られた確実性の低いエビデンスとして抜歯時の出血リスクは VKAs 療法を受けている患者の方が非抗凝固療法の患者よりも高い可能性（4-6）を示すものと VKAs を継続している患者と中断している患者で抜歯時の出血リスクに有意差がない可能性（7-11）を示す相反する 2 つの結果が記載されている。しかし、全体として、出血リスクは低く、大多数のケースにおける出血イベントは、局所的な止血対策で制御できているとされている。一方、PT-INR が 4 以上の場合は、抜歯を遅らせるのが望ましいとし、かかりつけ医に診療情報提供を求め、それでも早急な抜歯が必要な場合には二次医療機関へ紹介することが示されている。

欧米ではワルファリン療法継続下の抜歯に関するランダム化比較試験（12-15）が行われており、Evans ら（13）は PT-INR 値が  $\leq 4.1$ 、Al-Mubarak ら（15）は PT-INR 値が 3.0 までならワルファリン継続で抜歯可能としている。2007 年の英国のガイドラインでは、PT-INR 値が 2.0~4.0 の治療域に安定していれば、重篤な出血をおこすリスクは非常に小さいとされている（16）。日本ではランダム化比較試験は行われていないが、日本循環器学会のガイドライン（17,18）では、日本人の至適治療域に PT-INR をコントロールした上でのワルファリン内服継続下での抜歯を推奨している。また、本邦における 2010、2015、2020 年版抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドラインにおいてもワルファリン服用患者の抜歯においては、その至適治療域に PT-INR をコントロールした上でのワルファリン継続下での抜歯を推奨している。

日本循環器学会のガイドラインによるとワルファリン療法の推奨治療域は PT-INR 値 2.0~3.0（70 歳以上の高齢者では 1.6~2.6）とされており、本邦で治療されている患者の大部分は PT-INR が 3 以下であると考えられる。一方、ワルファリンの休薬なしによる抜歯の推奨を PT-INR 4 未満から 3 以下に下げることにより出血リスクが高まることはなく、抜歯を受ける患者の不利益が増加するとも考えにくい。そこでスコットランド CPG3）では PT-INR が 4 未満において、抗凝固薬を中断せずに抜歯をすることを推奨しているが、本委員会では PT-INR 3 以下であればこれら薬剤の休薬なしに抜歯を行うことを推奨した。また、抜歯後出血予防のため、治療の範囲を限定する事や段階的に治療を計画する事、また、縫合や歯周パックなどの確実な止血処置を行う事が必要である。

一方、PT-INR が 3.0 以下でも後出血の頻度や程度にばらつきがみられることは注意が必要である。また、本ガイドラインの SR チームが過去に行ったレビュー結果では、PT-INR が日本人の至適治療域とされる 3.0 以下でも 0.0% から 26.6% の頻度で後出血が出現していた。そのため、PT-INR が 3.0 以下であっても適切な出血処置が必要であり、後出血が発生しないというわけではないことを十分理解しておく必要がある。

補足

全ての抜歯

- ・理想的には処置前 24 時間以内の PT-INR を確認する。ただし、患者の PT-INR が安定している場合には処置前 72 時間以内の PT-INR で代用可能である。

安定した患者とは毎週のモニタリングを必要とせず、過去 2 か月間で PT-INR 測定値が原疾患に対する適切な治療域を超えていない患者。

歯科治療の 72 時間前までに得られた検査結果が現在の抗凝固能を反映していない可能性がある場合は、歯科処置の 24 時間以内 PT-INR を再検査する。

- ・ PT-INR が 3 超過の場合は、薬剤を投与している医師に対診、PT-INR が原疾患に対する適切な治療域に達するまで抜歯を延期する。ただし、緊急を要するなどのため、PT-INR が 3.0 超過で抜歯をする場合には、二次歯科医療機関へ紹介する。
- ・ PT-INR が 3 以下の場合は、抗凝固薬の投与を中止せずに治療を行う。
- ・ 治療開始前に治療本数を考慮する（例えば、1 回の抜歯本数など事前に出血評価が必要である）。

術後の出血合併症リスクが高い抜歯<sup>注意 1)</sup>

- ・ 可能であれば、複数の抜歯が必要な場合、複数回に分けて抜歯を行う。
- ・ 局所止血を十分に行う。
- ・ 出血に関連する全ての患者要因を考慮し、縫合など適切な止血処置を行う。

#### 参考文献

- 1) Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Arch Intern Med. 1994 ; 154 : 1443-8.
- 2) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-Executive summary. J Am Coll Cardiol. 2006 ; 48 : 854-906.
- 3) The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs, Dental Clinical Guidance (2nd Edition). Published March 2022.  
(<https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets>)
- 4) Shi Q, Xu J, Zhang T, Zhang B, Liu H. Post-operative bleeding risk in dental surgery for patients on oral anticoagulant therapy: A meta-analysis of observational studies. Frontiers in Pharmacology. 2017;8(FEB):58.
- 5) Miziara LNB, Sendyk WR, Ortega KL, Gallottini M, Sendyk DI, Martins F. Risk of Bleeding during Implant Surgery in Patients Taking Antithrombotics: A Systematic Review. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2021;47(6):702-708.
- 6) Bajkin BV, Wahl MJ, Miller CS. Dental implant surgery and risk of bleeding in patients on antithrombotic medications: a review of the literature. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2020;130(5):522-532.

- 7) Calcia TBB, Oballe HJR, Silva AMdO, Friedrich SA, Muniz FWMG. Is alteration in single drug anticoagulant/antiplatelet regimen necessary in patients who need minor oral surgery? A systematic review with meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*. 2021;25(6):3369-3381.
- 8) de Andrade NK, Motta RHL, Bergamaschi CC, et al. Bleeding Risk in Patients Using Oral Anticoagulants Undergoing Surgical Procedures in Dentistry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:866.
- 9) Chahine J, Khoudary MN, Nasr S. Anticoagulation Use prior to Common Dental Procedures: A Systematic Review. *Cardiology Research & Practice*. 2019;2019:1-13.
- 10) Villanueva J, Vergara D, Núñez L, et al. Risk of postsurgical hemorrhage in patients with antitrombotic treatment undergoing oral surgery: A systematic review and metanalysis. *Rev clín periodoncia implantol rehabil oral (Impr)*. 2018;11(2):121-127.
- 11) Yang S, Shi Q, Liu J, Li J, Xu J. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):81.
- 12) Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant : A prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996 ; 54 : 27-32.
- 13) Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002 ; 40 : 248-52.
- 14) Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Mannucci PM. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy : A randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 ; 104 : e18-e21.
- 15) Al-Mubarak S, Al-Ali N, Rass MA, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K. et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J*. 2007 ; 203 : 1-5.
- 16) Perry DJ, Noakes TJC, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J*. 2007 ; 203 : 389-93.
- 17) 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本胸部外科学会, 日本血栓止血学会, 日本小児循環器学会, 日本神経学会, 日本心血管インターベンション学会, 日本人工臓器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会, 日本脳卒中学会, 日本脈管学会, 日本臨床血液学会. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版) P55-56, 2009.
- 18) 2006-2007 年度合同研究班報告(日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会, 日本不整脈学会). 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). *Circ J*. 2008 ; 72 Suppl. IV :1581-638.

#### 4.抗血小板薬を服用している患者への対応

抗血小板薬を服用している患者は、出血時間が長くなる傾向があり 1)、これは、一次止血において血小板の凝集による血小板栓の形成が必要なためである。抜歯を計画する際には、止血を確認するまでの十分な時間を確保する必要がある。患者が服用している様々な抗血小板薬の効果を測定するための PT-INR に相当する適切な検査はない。2 剤による抗血小板療法を受けている患者は、単一の抗血小板薬を服用している患者と比較して、止血時間が延長するリスクが高い可能性があり 2)、それに応じて止血を管理する必要がある。

最も一般的な抗血小板薬の組み合わせは、アスピリンとクロピドグレル(急性冠症候群の場合)である。脳卒中または一過性脳虚血発作(TIA)後のアスピリンを含むジピリダモール療法では、クロピドグレル単剤療法の方がより効果的で忍容性が高いと考えられているため、あまり行われていない。新しい抗血小板薬のプラスグレルとチカグレロは、アスピリンとの併用でのみ処方され、急性冠症候群の患者にのみ認可されている 3, 4)。抜歯におけるプラスグレルとチカグレロによる出血リスクに関するエビデンスは非常に限られているが、外科的出血合併症のリスクは、クロピドグレルと比較してプラスグレルまたはチカグレロの方が高いと考えられている 5)。

単一または 2 剤による抗血小板療法の中断は、有害な血栓塞栓性イベントリスクの増加と関連している 6-8)。冠状動脈ステントを留置した患者では、最大 12 か月間 2 剤の抗血小板療法が行われる。この治療は、重大な心臓有害事象のリスクがあるため、患者の心臓専門医からの事前の話し合いや書面によるアドバイスなしに、時期尚早に中斷しないことが非常に重要である 9, 10)。

##### 1)抗血小板薬を服用している患者

###### 推奨

抗血小板薬単剤または 2 剤の抗血小板薬を服用している患者では抗血小板薬を中斷することなく抜歯を行うことを強く推奨する。(GRADE 1C：強い推奨／エビデンスの確実性：低)

###### 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

アスピリンおよびその他の抗血小板薬単剤投与患者に対して普通抜歯を行う際に、薬剤継続下で抜歯を行うことを推奨する。その際には、適切な局所止血処置を行う必要がある。

抜歯可能な本数に関して検討した研究はほとんどなく、エビデンスの高い結果は導き出せないが、抜歯本数が多いほど後出血の可能性は増加すると考えられることや、局所止血処置に時間がかかること、処置中の出血量の増加も懸念されることから対応可能な医療機関に相談する等の慎重な対応が必要である。

一方、難抜歯に関しては、検討された研究は少なくエビデンスの高い結果は導き出せないが、適切な局所止血処置を行えば重篤な術中、術後の出血をきたすことはないとされており非休薬下に抜歯を行うことは可能であると考えられる。しかしながら、後出血の可能性は明らかに増加すると考えられることから対応可能な医療機関に相談する等の慎重な対応が必要である。

#### 補足

出血性合併症リスクが低いまたは高いリスクのもの

- ・抜歯後出血リスクを管理するための一般的なアドバイスに従って、抗血小板薬を中断することなく抜歯を行う。

加えて

アスピリン単独で服用している場合

- ・1回で抜歯する本数を制限する（例えば、1回の抜歯は1本とし、その後に続けて抜歯できるか改めて評価する）。
- ・抜歯後出血のリスクが高い場合では、可能であれば、段階的に治療を分けて行うようにする。
- ・適切な止血処置を行う。

アスピリン以外の抗血小板薬（プラスグレル、チカグレロル、チクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾール）を単剤で服用している場合、または2剤の抗血小板薬を服用している場合（アスピリンとの併用）

- ・出血が長引く可能性があることに注意する（最大1時間）。治療時にはこの点を考慮する必要がある。
- ・1回で抜歯する本数を制限する（例えば、1回の抜歯は1本とし、その後に続けて抜歯できるか改めて評価する）。
- ・抜歯後出血のリスクが高い場合では、可能であれば、段階的に治療分けて行うようにする。
- ・適切な止血処置を行う。抜歯後出血に関与すると思われる全ての要因を考慮し、縫合とパッキングを行うことを強く検討する。

#### 2)抗血小板薬と抗凝固薬との併用

「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改訂版）（2015/10/7 更新版）」11)において、各疾患における抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法例について列挙されている。僧帽弁狭窄症（クラスIIa）や僧帽弁膜症の症例で、適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず血栓塞栓症を生じた場合には、アスピリン併用を推奨している。人工弁置換術、弁形成術（クラスII）の症例で、適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず血栓塞栓症を生じた場合、アスピリンまたはジピリダモールの併用を推奨している。また、安定労作狭心症（クラスI, IIa）でアスピリン81~162mg/日とワルファリンの併用を推奨している。心筋梗塞（非急性期）（クラスI）で左室、左房内血栓を有する心筋梗塞、重症心不全、左室瘤、発作性及び慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例では、アスピリン81~162mg/日にワルファリンの併用、（クラスIIa）では低用量アスピリン81mg/日とジピリダモール150mg/日またはチクロピジ200mg/日との併用、または、出血性リスクが少ない場合でのアスピリンとワルファリン併用療法を推奨している。カテーテルインターベーションにおいては、（クラスI）でステント留置例に対するチクロピジンもしくはクロピドグレルとアスピリンの併用療法、（クラスIIb）でワルファリンとアスピリンの併用療法、シロスタゾールとアスピリンの併用療法などが推奨されている。一方、「2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法（2024年2月9日更新）」12)では、冠動脈ステント留置後はアスピリン81~162mg/日とP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬の抗血小板薬2剤併用療法（DAPT）が標準であり、日本で急性冠症候群（ACS）に対する直接的冠動脈インターベーション（primary PCI）におけるステント留置率は90%と高い。P2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬であるプラスグレールとチカグレロールは、クロピドグレルと比べ有意な血栓イベント抑制効果を有するが、出血イベントの発生はいずれの薬剤もクロピドグレルより高率である。日本におけるプラスグレールの承認用量は欧米の約3分の1と低用量であるため、日本人ACS患者を対象としたプラスグレール投与とクロピドグレル投与を比較したところ、プラスグレール群はクロピドグレル群より心血管イベントの発生が低率で、大出血イベントの発生も欧米とほぼ同率であった。一方、チカグレロールは欧米と同じ用量で承認されており、チカグレロール群はクロピドグレル群に比べ、血栓イベント、出血イベントの発生率とも有意ではないが、高い傾向を示した。ACS患者において、チカグレロール投与とプラスグレール投与と比較したところ、プラスグレール群において血栓イベントが少なく、出血イベントは同等と報告されている。欧米のガイドラインで標準的なDAPT継続期間は1年であるが、DAPT継続期間の短縮が検証されている。DAPTを1~3か月で終了し、低用量アスピリンでなくP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬を継続する戦略の効果と安全性を示すエビデンスが蓄積されてきている。当該ガイドラインではACS患者は血栓リスクが高い患者として、3~12か月のDAPT継続を基本とし、6か月以内に単剤に切り替える場合には、単剤として残す薬剤はアスピリンではなくP2Y<sub>12</sub>受容

体拮抗薬を考慮することを推奨している。安定冠動脈疾患患者では、欧米のガイドラインで、冠動脈ステント留置後のステント血栓症予防のため、出血リスクの低い安定冠動脈疾患患者にはアスピリンに加えて少なくとも6か月のクロピドグレル併用投与を、出血リスクの高い安定冠動脈疾患患者に対しては1~3か月のクロピドグレル併用を推奨している。また、3か月以内にDAPT継続期間を短縮し、単剤に切り替える場合にはP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬を考慮することを推奨している。一方、6か月以上DAPTを継続した後に、従来通り低用量アスピリン単剤を継続することも低リスク患者には妥当とされている。いずれのガイドラインにおいても、抜歯においては抗血小板薬、抗凝固薬とも出血リスクの極めて低い（あるいは止血が容易に行える）手術としており、継続下での抜歯を推奨しているが、併用療法を行っている患者への対応については言及されていない。

#### 推奨

データが乏しく、患者間のリスクにばらつきがあることから本ガイドラインでは推奨を行わない。

#### 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

患者によっては、DOACまたはワルファリンとアスピリンまたはクロピドグレルの併用、またはまれに3剤併用など、抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法が行われている。また、心房細動および最近の心筋梗塞の患者では、2剤の抗血小板療法とDOACの服用をしていることがある。このような患者は出血リスクが高い可能性が高く、さらに内科的合併症を起こす可能性がある。このように、抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法を行っている患者においても、抗凝固薬と抗血栓薬を継続して抜歯を行い、局所止血で対応することが望ましいと考えられる。しかし、両者の併用では、後出血が重篤になる可能性があり、その害は血栓・塞栓症のリスクより大きくなる可能性があることや、患者間のリスクにはばらつきがあるため、抜歯に際しては専門医へ相談するか専門医療機関へ紹介することが望ましい。

#### 補足

抗凝固薬と抗血小板薬の併用を行っている患者で抜歯が必要な場合では出血合併症のリスクが低い場合と高い場合がある。

- ・抗血小板薬と抗凝固薬の併用が抜歯後出血に影響を与えるか、患者の後出血リスクに付いて処方医へ対診する。
- ・患者によっては抗血小板薬と抗凝固薬の併用治療が3~4週間しか行われない場合があるので、その場合は抜歯を遅らせることを考慮する。

## 参考文献

- 1) Randall C. Surgical Management of the Primary Care Dental Patient on Antiplatelet Medication: North West Medicines Information Centre. 2010; [www.app.dundee.ac.uk/tuith/Static/info/antiplatelet.pdf](http://www.app.dundee.ac.uk/tuith/Static/info/antiplatelet.pdf). Accessed 13 October 2021.
- 2) Ockerman A, Bornstein MM, Leung YY, Li SKY, Politis C, Jacobs R. Incidence of bleeding after minor oral surgery in patients on dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020;49(1):90-98.
- 3) Daiichi Sankyo UK Limited. Summary of Product Characteristics: Efiect 10 mg film-coated tablets. 2020; [www.medicines.org.uk/emc/product/6466/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6466/smpc). Accessed 13 October 2021.
- 4) AstraZeneca UK Limited. Summary of Product Characteristics: Brilique 60 mg film coated tablets. 2021; [www.medicines.org.uk/emc/product/7606/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/7606/smpc). Accessed 13 October 2021.
- 5) National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Clinical Knowledge Summary. Antiplatelet treatment. 2020; <https://cks.nice.org.uk/topics/antiplatelet-treatment/>. Accessed 24 August 2021.
- 6) Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2006;27(22):2667-2674.
- 7) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Journal of the American Medical Association*. 2005;293(17):2126-2130.
- 8) Airolidi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007;116(7):745-754.
- 9) Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Journal of the American Dental Association*. 2007;138(5):652-655.
- 10) Mahmood H, Siddique I, McKechnie A. Antiplatelet Drugs: A Review of Pharmacology and the Perioperative Management of patients in Oral and Maxillofacial Surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2020;102(1):1-5.
- 11) 「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」循環器疾患における抗凝固・抗血小

板療法に関するガイドライン 2009 年度改訂 版.

([https://ohnishi-dc.com/wp-content/uploads/2021/09/JCS2009\\_hori\\_h.pdf](https://ohnishi-dc.com/wp-content/uploads/2021/09/JCS2009_hori_h.pdf)) , 2015

12)2020 年 JCS ガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法.

([https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020\\_Kimura\\_Nakamura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf)) , 2020

## 5. 抜歯創の効果的な止血法

抗血栓療法中患者の止血法において、各種薬剤を全身的に投与して行う方法は、血栓・塞栓症のリスクを高める可能性があるため、通常行われることはない。抜歯時の止血処置においても通常は局所的な止血処置が行われる。抜歯の止血処置においては従来からガーゼ圧迫に加え、縫合やゼラチンスポンジ、酸化セルロースなどを用いた止血法が行われているが、どの止血方法でも抜歯後の出血頻度に関して差はないとの報告がある<sup>1)</sup>。また、本邦では適応はないが、トラネキサム酸の含嗽については多くの研究が行われている。トラネキサム酸もしくはアミノカプロン酸の抜歯後の止血効果をワルファリン内服患者で検討した<sup>SR2)</sup>も報告されているが、プラセボ群と比較すると止血効果はあるものの、縫合やガーゼ圧迫とは差がないとしており、十分な止血効果を示すものではないとされている。さらに、出血部位により止血方法が異なる。従来から骨面からの出血であれば、骨内の神経に配慮をした上で、電気メスによる凝固、レーザー焼灼や骨ロウの応用、慢性炎症のある辺縁歯肉に対しては創縁縫合が行われている<sup>3)</sup>。その他、過剰な血餅形成の抑制、抜歯創や治癒経過で形成される肉芽組織を外的刺激から保護する目的で、保護床（パック）を1週間装着させること<sup>4)</sup>も有効である報告されている。

このように様々な止血法がある中、抜歯に際しては当学会の診療ガイドライン（2010年、2015年、2020年）に従い、抗血栓薬継続下で抜歯処置を行う歯科医師が多いと考える。しかし、2020年の診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、「抗血栓療法患者の継続下の抜歯に対して、局所止血法を行うことを強く推奨する（GRADE 1C:強い推奨/エビデンスの質“低”）」としながらも、効率的な止血法を提示することはできなかった。そこで今回、最も基本的なガーゼによる圧迫止血を標準的な止血法とし、より有効な局所止血法を検討した。

### 推奨

抗凝固療法（ワルファリン・ビタミンK拮抗薬、DOAC、LMWH）中患者の抜歯創の局所止血はガーゼによる圧迫に加え、縫合、酸化セルロース、止血床（パック）の全てまたは何れかを同時に行うことを弱く推奨する。（GRADE 2D：弱い推奨/エビデンスの確実性：非常に低い）

また、抗血小板療法中患者の後出血リスクは非抗血小板薬服用患者に比べ高くなると考えられるため、本推奨に準じ止血することを提案する。

## 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

抗凝固薬または抗血小板薬を服用しているすべての患者において、十分な局所止血法を用いて止血を達成する必要がある。抗血栓療法患者では何れの薬剤の使用においても非使用患者に比べ出血リスクが高まる。そのため、通常止血より嚴重な止血処置を行うことが望まれる。

今回、抗血栓療法下で行われる単純な抜歯（現局した創内での1～3本の抜歯）を受ける患者を基本としてガーゼ圧迫による止血処置に対してどのような局所止血法追加するのが最も効率的（抜歯時または抜歯後の出血イベントが少ない）であるかについてSRを行った。

採用された4論文(6-9)によるSRが行われ、抜歯後の止血方法としてどの方法が効果的かという問いに対して、ガーゼ圧迫に対して5つの介入が検証された。その結果、明らかに介入が有意であると考えられた止血法は認めなかったが、本診療ガイドライン作成合同委員会では、得られたリスク比より直接比較のあったガーゼ圧迫と歯肉縫合は些細な効果（リスク比 [95%信頼区間]: 0.50 [0.05-5.22]）、ガーゼ圧迫とゼラチン製剤の填塞に関しては、効果なし(1.00 [0.15-6.64])と判断した。いずれも症例数の不足から不精確さをもって、エビデンスの確実性は非常に低と判断した。また、間接比較のみの介入（ガーゼ圧迫 + 歯肉縫合 + トラネキサム酸の応用、ガーゼ圧迫 + 歯肉縫合 + 酸化セルロースの填塞、ガーゼ圧迫 + 歯肉縫合 + フィブリン製剤の填塞）に関しても、同様に些細な効果があると判断したが、エビデンスの確実性は非常に低と判断した。また、全ての介入においてエビデンスの確実性が非常に低であったため、どの方法が優れているかについてのランキングの評価はできなかった。

各種止血法を選択した際の望ましくない効果はこれらの副作用が考えられる。各種止血法に関する13論文(6-18)内のうち、詳細な報告が行われていたのは1報(17)のみであった。ここでは、トラネキサム酸の抜歯窩洗浄と術後含嗽をプラシーボと比較するという研究であった。含嗽について、トラネキサム酸群では味覚の悪さ（酸味含む）を3人が、吐き気を1名、煩わしさを1名、わずかな灼熱感を1名が訴えていた【13.6%（6/44人）】。ただし、プラシーボ群でも吐き気を2名、味覚の悪さを2人が訴えていた【13.6%（4/45人）】。なお両群とも決められた期間、全例が含嗽を継続していた。残りの論文内にも、使用した止血剤に関する重篤な副作用の報告はなく、止血剤使用による望ましくない効果はわずかと判断した。

現状、ガーゼ圧迫による止血処置への追加の止血法に関して、歯肉縫合を追加する止血法（ガーゼ圧迫と歯肉縫合）で些細な効果があり（エビデンスの確実性は非常に低）、望ましくない効果（止血法による副作用、合併症）はわずかであり、効果のバランスはおそらく両止血法を併用する方が優位と判断した。ガーゼ圧迫以外の止血法を追加する際に、望ましくない効果、すなわち止血法・止血剤の副作用は、その止血法を追加するか判断する

ために重要が材料になると考えられる。そのため、望ましくない効果のみられない歯肉縫合を追加する止血法は患者、医療提供者ともに受け入れられると判断した。

また、抜歯後の止血法の選択について、特殊な機器や高額な止血剤の使用に関しては、対応が困難な医療機関も多いと思われる。酸化セルロース製剤 7) に関してはサージセル<sup>®</sup>を、ゼラチン製剤 6) に関しては特定の商品名の提示はなかったが、いずれの製剤も日本では止血剤として保険適応されている。一方、トラネキサム酸 8,9) の使用については、トラネキサム酸を染み込ませたガーゼをガーゼ圧迫に使用するものであったが、抜歯後に行う止血法としては、本邦では行われておらず、保険適応はない。また、フィブリン製剤 7,9) に関しては、ベリプラスト<sup>®</sup>、Hemospon<sup>®</sup> が用いられているが、抜歯後に行う止血法としては、本邦では一般的ではなく、保険適応もない。

本邦においては、抜歯後に一般的に行われる止血法は圧迫止血法であり、それに組み合わせ縫合、止血パッキン材(酸化セルロース、ゼラチンスポンジ、コラーゲンスポンジなど)、保護床(パック)が使用されている。SRの結果、ガーゼ圧迫止血とゼラチン製剤を組み合わせ使用することによる止血効果の上昇は認められなかった。また、本邦でよく使用されているコラーゲンスポンジや保護床(パック)については、十分なデータが得られなかったため評価は行わなかった。しかし、保護床(パック)については、スコットランド CPG 19) では各種抗血栓療法が行われている患者への使用が勧められている。そのため、ゼラチン製剤やコラーゲンスポンジの使用は推奨しなかったが、保護床(パック)の使用については推奨した。また、トラネキサム酸やフィブリン製剤は単独またはガーゼ圧迫と組み合わせることにより止血効果はあると思われるが、本邦では使用が難しいことから推奨しなかった。

縫合、酸化セルロース、止血床(パック)を使用することによる望ましくない効果は僅かであると思われることより、ガーゼ圧迫に積極的に組み合わせることにより、確実な局所止血が行われることが望ましい。

今回採用した4論文において、使用されていた抗血栓薬は全てワルファリンであったが、DOAC や LMWH 投与継続下での抜歯後出血のリスクは、ワルファリン継続下でのリスクと同等と考えられることから本ガイドラインでは全ての抗凝固療法患者に対して弱く推奨した。

出血リスクの高低、入手しやすい材料を考慮して積極的に局所止血を行うことが望ましい。止血法を選択の実際には、抜歯後出血に影響する全ての患者要因を考慮に入れて検討する必要がある。これらには、患者が服用している抗血栓薬やその組み合わせ、出血に影響を与える可能性のある併存疾患や薬物が一般的である。必要に応じて、抜歯後出血を生じた場合に患者が救急医療にアクセスするための移動時間を含む必要がある。

## 参考文献

- 1) Ockerman A, Miclotte I, et al. Local haemostatic measures after tooth removal in patients on antithrombotic therapy: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 2018; doi: 10.1007/s00784-018-2576-x.
- 2) Engelen ET, Schutgens RE, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; Rev. 7: CD012293.
- 3) ガイドライン作成合同委員会. 科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2015年版. 東京: 学術社; 2015. 49-50 頁.
- 4) ガイドライン作成合同委員会: 科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2015年版. 東京: 学術社; 2015. 51 頁
- 5) ガイドライン作成合同委員会: 科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2020年版. 東京: 学術社
- 6) Bajkin BV, Selaković SD, et al. Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(12): 1097-1101.
- 7) W Halfpenny W, Fraser JS, et al. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 92(3): 257-259.
- 8) Queiroz SIML, Silvestre VD, et al. Tranexamic acid as a local hemostasis method after dental extraction in patients on warfarin: a randomized controlled clinical study. *Clin Oral Investig*. 2018; 22(6): 2281-2289.
- 9) Soares ECS, Costa FWG, et al. Postoperative hemostatic efficacy of gauze soaked in tranexamic acid, fibrin sponge, and dry gauze compression following dental extractions in anticoagulated patients with cardiovascular disease: a prospective, randomized study. *Oral Maxillofac Surg*. 2015; 19(2): 209-216.
- 10) Brancaccio Y, Antonelli A, et al. Evaluation of local hemostatic efficacy after dental extractions in patients taking antiplatelet drugs: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(3): 1159-1167.
- 11) Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. *Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(12): 1405-1409.
- 12) Al-Mubarak S, Al-Ali N, et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J*. 2007; 203(7): E15; discussion 410-411.

- 13) Baldoni M, Lauritano D. Bleeding control with calcium sulphate after oral surgery in anticoagulant therapy patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019; 33(6 Suppl. 1): 41-48.
- 14) Blinder D, Manor Y, et al. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 88(2): 137-140.
- 15) Carter G, Goss A, et al. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(12): 1432-1435.
- 16) Okamoto T, Ishikawa I, et al. Blue-violet light-emitting diode irradiation in combination with hemostatic gelatin sponge (Spongel) application ameliorates immediate socket bleeding in patients taking warfarin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014; 117(2): 170-177.
- 17) G Ramström G, Sindet-Pedersen S, et al. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993; 51(11): 1211-1216.
- 18) Sindet-Pedersen S, Ramström G, et al. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med*. 1989 Mar 30;320(13):840-843.
- 19) The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs, Dental Clinical Guidance (2nd Edition). Published March 2022.  
(<https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets>)

